

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de l'avis positif

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Simvastatin Vale et noms associés (voir l'annexe I)

La demande d'autorisation de mise sur le marché pour la commercialisation d'une suspension buvable générique de simvastatine sous forme de Simvastatin Vale 20 mg/5 ml et 40 mg/5 ml et indiquée dans le traitement de l'hypercholestérolémie et la prévention des maladies cardiovasculaires a été soutenue par une étude de bioéquivalence unique comparant la suspension buvable de 20 mg/5ml au comprimé 20 mg à libération immédiate du produit de référence. En raison des risques potentiels graves pour la santé publique évoqués en ce qui concerne la preuve d'une bioéquivalence pour la concentration la plus forte à 40 mg/5 ml, une procédure de saisine a été engagée au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE, exigeant du CHMP qu'il donne son avis concernant la bioéquivalence de la simvastatine au produit de référence.

Le CHMP a convenu de la dérogation à la *ligne directrice du CHMP en matière d'examen de la bioéquivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr), laquelle énonce qu'il convient en général d'établir la bioéquivalence avec les plus hautes concentrations pour les substances ayant une pharmacocinétique linéaire, mais il a cependant estimé que cette dérogation doit être appréciée à la lumière des données disponibles et a ainsi évalué le dossier du demandeur pour déterminer la pertinence clinique de la dérogation. Le CHMP a noté que les formulations proposées sont en grande partie identiques qualitativement et quantitativement et sont fabriquées selon le même procédé. Le CHMP a également évalué les données relatives à la dissolution *in vitro* et a noté que les produits indiquaient des niveaux de dissolution rapides et élevés à pH 7 et que, par conséquent, il était peu probable que la solubilité soit un facteur limitant. Le CHMP a estimé que la pharmacocinétique de la simvastatine est totalement linéaire dans toute la gamme de la dose thérapeutique, que la simvastatine est bien absorbée et qu'aucune différence notable au niveau de l'absorption entre le produit proposé et le produit de référence n'a été identifiée. Enfin, le CHMP a estimé que la méthode bioanalytique utilisée était suffisamment validée et conforme à la ligne directrice sur la bioéquivalence.

Globalement, après avoir considéré la totalité des preuves disponibles, le CHMP a conclu que, bien que l'on constate une dérogation à la ligne directrice actuelle en matière de bioéquivalence, aucun risque potentiel grave pour la santé publique n'a été identifié, que l'extrapolation de la bioéquivalence démontrée de la concentration de 20 mg/5 ml à celle de 40 mg/5 ml est possible et que les concentrations du produit proposé peuvent donc être considérées bioéquivalentes à celles du produit de référence. En conclusion, le CHMP était d'avis que le rapport bénéfice/risque de Simvastatin Vale et noms associés est favorable.

Motifs de l'avis positif

Considérant que

- le CHMP a évalué les données disponibles soumises par le demandeur;
- le CHMP a estimé que les données disponibles permettaient l'extrapolation de la bioéquivalence démontrée de la concentration de 20 mg/5 ml à celle de 40 mg/5 ml;
- le CHMP a estimé que les deux concentrations du produit proposé peuvent être considérées comme étant bioéquivalentes à celles du produit de référence,

le CHMP a recommandé l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice restent identiques aux versions finales auxquelles est parvenu le groupe de coordination au cours de sa procédure, comme mentionné dans l'annexe III pour Simvastatin Vale et noms associés (voir l'annexe I).